FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Olmesartán OPKO 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Olmesartán medoxomilo
Cada comprimido recubierto con película contiene 20 mg de olmesartán medoxomilo

Excipiente con efecto conocido:
Cada comprimido recubierto con película contiene 128,350 mg de lactosa monohidrato
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.
Comprimidos blancos, redondos, biconvexos, recubiertos con película, con la inscripción "C 53" en una cara y lisos en la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de la hipertensión esencial en adultos.
- Tratamiento de la hipertensión en niños y adolescentes de 6 a menos de 18 años de edad.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos
La dosis inicial recomendada de olmesartán medoxomilo es de 10 mg una vez al día. En pacientes en los que la presión arterial no se controle adecuadamente con la dosis anterior, se podrá incrementar la dosis a 20 mg al día, como dosis óptima. Si se requiere una reducción adicional de la presión arterial, la dosis de olmesartán medoxomilo se puede aumentar hasta un máximo de 40 mg al día o puede añadirse hidroclorotiazida al tratamiento.

El efecto antihipertensivo de olmesartán medoxomilo se evidencia a las 2 semanas de iniciar el tratamiento y alcanza su punto máximo aproximadamente a las 8 semanas de iniciar el tratamiento. Esto se debe tener en cuenta si se plantea un cambio del régimen de dosis en cualquier paciente.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores)
En pacientes de edad avanzada generalmente no se requiere un ajuste de la dosis (para recomendación de dosis en pacientes con insuficiencia renal ver más adelante). En aquellos casos en los que se requiera una titulación hasta la dosis máxima de 40 mg al día, se debe monitorizar minuciosamente la presión arterial.

Insuficiencia renal

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La dosis máxima en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina de 20 - 60 ml/min) es de 20 mg de olmesartán medoxomilo una vez al día, dada la limitada experiencia con dosis superiores en este grupo de pacientes. No se recomienda el uso de olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min), ya que sólo se tiene una experiencia limitada en este grupo de pacientes (ver secciones 4.4, 5.2).

Insuficiencia hepática
En pacientes con insuficiencia hepática leve no se requiere un ajuste de las dosis recomendadas. En pacientes con insuficiencia hepática moderada, se recomienda una dosis inicial de 10 mg de olmesartán medoxomilo una vez al día y la dosis máxima no debe superar los 20 mg diarios. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la presión arterial y de la función renal en pacientes con insuficiencia hepática que estén siendo tratados con diuréticos y/o otros medicamentos antihipertensivos. No se dispone de experiencia con olmesartán medoxomilo en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que no se recomienda su uso en este grupo de pacientes (ver secciones 4.4 y 5.2). En pacientes con obstrucción biliar no debe utilizarse olmesartán medoxomilo (ver sección 4.3).

Población pediátrica

Niños y adolescentes de 6 a menos de 18 años de edad
La dosis inicial recomendada de olmesartán medoxomilo en niños de 6 a menos de 18 años de edad es de 10 mg de olmesartán medoxomilo una vez al día. En niños cuya presión arterial no está adecuadamente controlada con esta dosis, la dosis de olmesartán medoxomilo se puede aumentar a 20 mg una vez al día. Si se necesita una reducción adicional de la presión arterial, en niños cuyo peso es ≥ 35 kg, la dosis de olmesartán medoxomilo se puede aumentar hasta un máximo de 40 mg. En niños cuyo peso es < 35 kg, la dosis diaria no debe superar los 20 mg.

Otra población pediátrica
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de olmesartán medoxomilo en niños de 1 a 5 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8 y 5.1, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.
Olmesartán medoxomilo no se debe utilizar en niños menores de 1 año de edad por motivos de seguridad y ausencia de datos en este grupo de edad.

Forma de administración

Para favorecer el cumplimiento, se recomienda tomar Olmesartán comprimidos aproximadamente a la misma hora cada día, con o sin alimentos, por ejemplo a la hora del desayuno. El comprimido se debe tragar con una cantidad suficiente de líquido (por ejemplo, un vaso de agua). El comprimido no se debe masticar.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.4 y 4.6).
Obstrucción biliar (ver sección 5.2).
El uso concomitante de olmesartán medoxomilo con medicamentos con aliskirén está contraindicado en pacientes con diabetes mellitus o insuficiencia renal (TFG < 60 ml/min/1,73 m2) (ver secciones 4.5 y 5.1).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Depleción de volumen intravascular:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Puede producirse hipotensión sintomática, especialmente tras la primera dosis, en pacientes con depleción de volumen y/o sodio, debido a un tratamiento diurético intenso, restricción de sal en la dieta, diarrea o vómitos. Estos trastornos se deben corregir antes de administrar olmesartán medoxomilo.

Otras condiciones con estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona:
En pacientes cuyo tono vascular y función renal dependen principalmente de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (por ejemplo, pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva grave o enfermedad renal subyacente, incluyendo estenosis de la arteria renal), el tratamiento con otros medicamentos que afectan a este sistema se ha asociado con hipotensión aguda, azotemia, oliguria o, en raras ocasiones, insuficiencia renal aguda. No se puede excluir la posibilidad de efectos similares con los antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

Hipertensión renovascular:
El riesgo de hipotensión grave y de insuficiencia renal es mayor cuando los pacientes con estenosis de la arteria renal bilateral o con estenosis de la arteria renal en caso de un único riñón funcionante, son tratados con medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Alteración renal y trasplante de riñón:
Se recomienda realizar controles periódicos de los niveles séricos de potasio y de creatinina en caso de administrar olmesartán medoxomilo a pacientes con alteración renal. No se recomienda el uso de olmesartán medoxomilo en pacientes con alteración renal severa (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min) (ver secciones 4.2, 5.2). No se dispone de experiencia en la administración de olmesartán medoxomilo a pacientes sometidos a un trasplante renal reciente o a pacientes con alteración renal en fase terminal (es decir, aclaramiento de creatinina < 12 ml/min).

Deterioro hepático:
No hay experiencia en pacientes con deterioro hepático severo, y por tanto, el uso de olmesartán medoxomilo no se recomienda en este grupo de pacientes (para las dosis recomendadas en pacientes con deterioro hepático leve o moderado, ver sección 4.2).

Hiperpotasemia:

El empleo de medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona puede producir hiperpotasemia.
El riesgo, que puede ser fatal, está incrementado en pacientes de edad avanzada, en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes con diabetes, en pacientes tratados de forma concomitante con otros medicamentos que puedan incrementar los niveles de potasio, y/o en pacientes con procesos intercurrentes. Antes de considerar el empleo concomitante de los medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina-aldosterona, se debe evaluar la relación beneficio riesgo y considerar otras alternativas (ver también la sección siguiente “Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)”).

Los principales factores de riesgo que se deben considerar para la hiperpotasemia son:
- Diabetes, alteración renal, edad (> 70 años).
- Combinación con uno o más medicamentos que afecten al sistema renina-angiotensina-aldosterona y/o suplementos de potasio. Algunos medicamentos o grupos terapéuticos de medicamentos pueden provocar una hiperpotasemia: sustitutos de la sal que contienen potasio, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (incluyendo inhibidores selectivos de COX-2), heparina, inmunosupresores como ciclosporina o tacrolimus, trimetoprim.

- Procesos intercurrentes, en particular deshidratación, descompensación cardiaca aguda, acidosis metabólica, empeoramiento de la función renal, empeoramiento repentino de la función renal (ejemplo, enfermedades infecciosas), lisis celular (ejemplo, isquemia aguda de las extremidades, rabdomiolisis, traumatismo extenso).

Se recomienda realizar una estrecha monitorización del potasio sérico en pacientes de riesgo (ver sección 4.5).

Bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA):
Existe evidencia de que el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda). En consecuencia, no se recomienda el bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén (ver secciones 4.5 y 5.1).
Si se considera imprescindible la terapia de bloqueo dual, ésta sólo se debe llevar a cabo bajo la supervisión de un especialista y sujeta a una monitorización estrecha y frecuente de la función renal, los niveles de electrolitos y la presión arterial.
No se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

Litio:
Al igual que con otros antagonistas de los receptores de la angiotensina II, no se recomienda la combinación de litio y olmesartán medoxomilo (ver sección 4.5).

Estenosis valvular aórtica o mitral; miocardiopatía hipertrófica obstructiva:
Al igual que con otros vasodilatadores, se recomienda una especial precaución en pacientes con estenosis valvular aórtica o mitral o con miocardiopatía hipertrófica obstructiva.

Aldosteronismo primario:
Los pacientes con aldosteronismo primario no responden, por lo general, a los medicamentos antihipertensivos que actúan inhibiendo el sistema renina-angiotensina. Por lo tanto, no se recomienda el uso de olmesartán medoxomilo en dichos pacientes.

Enteropatía tipo esprúe:
Con una frecuencia muy rara se han notificado casos de diarrea crónica grave con pérdida de peso considerable en pacientes que toman olmesartán tras pocos meses o hasta años después de haber iniciado el tratamiento, posiblemente causada por una reacción de hipersensibilidad localizada de aparición retardada. En las biopsias intestinales de pacientes se observó, a menudo, atrofia de las vellosidades. Si un paciente desarrolla estos síntomas durante el tratamiento con olmesartán, y en ausencia de otras etiologías aparentes, el tratamiento con olmesartán debe ser interrumpido inmediatamente y no debe ser reiniciado. Si la diarrea no mejora después de una semana de la interrupción, debería considerarse un mayor asesoramiento por especialistas (ej. un gastroenterólogo).

Diferencias étnicas:
Al igual que ocurre con los otros antagonistas de la angiotensina II, el efecto reductor de la presión arterial de Olmesartán medoxomilo es algo inferior en los pacientes de raza negra en comparación con los

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

pacientes de otras razas, posiblemente a causa de una mayor prevalencia de niveles bajos de renina en la población hipertensa de raza negra.

Embarazo:
No se debe iniciar tratamiento con antagonistas de la angiotensina II durante el embarazo. Las pacientes que estén planificando un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos, que tengan un perfil de seguridad establecido para usar durante el embarazo, salvo que se considere esencial continuar con la terapia con antagonistas de la angiotensina II. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con antagonistas de la angiotensina II, y si es apropiado, se debe iniciar otra alternativa terapéutica (ver secciones 4.3 y 4.6).

Otros:
Al igual que sucede con cualquier antihipertensivo, una disminución excesiva de la presión arterial en pacientes con enfermedad coronaria isquémica o enfermedad cerebrovascular isquémica puede provocar un infarto de miocardio o ictus.

Excipientes
Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto con película, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre olmesartán medoxomilo:

Otros medicamentos antihipertensivos:
El uso concomitante de otros medicamentos antihipertensivos puede aumentar el efecto reductor de la presión arterial de olmesartán medoxomilo.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén:
Los datos de los estudios clínicos han demostrado que el bloqueo dual del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) mediante el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II o aliskirén, se asocia con una mayor frecuencia de acontecimientos adversos tales como hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda) en comparación con el uso de un solo agente con efecto sobre el SRAA (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.1).

Suplementos de potasio y diuréticos ahorradores de potasio:
En base a la experiencia con otros medicamentos que afectan al sistema renina-angiotensina, el uso concomitante de diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio, sustitutivos de la sal que contengan potasio u otros medicamentos que puedan aumentar los niveles séricos de potasio (por ejemplo, heparina) puede producir un aumento de potasio en plasma (ver sección 4.4). Por lo tanto, no se recomienda dicho uso concomitante.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los AINEs (incluyendo el ácido acetilsalicílico a dosis > 3 g/día y también los inhibidores COX-2) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II pueden actuar sinérgicamente disminuyendo la filtración glomerular. El riesgo del uso concomitante de AINE y antagonistas de la angiotensina II es la aparición de insuficiencia renal aguda. Se recomienda la monitorización de la función renal al comienzo del tratamiento, así como la hidratación regular del paciente.
Además, el tratamiento concomitante puede reducir el efecto antihipertensivo de los antagonistas del receptor de la angiotensina II, ocasionando pérdida parcial de su eficacia.

Colesevelam, agente secuestrador de ácidos biliares:
La administración concomitante con colesevelam hidrocloruro, agente secuestrador de ácidos biliares, reduce la exposición sistémica y la concentración plasmática máxima de olmesartán y reduce el t ½. La administración de olmesartán medoxomilo al menos 4 horas antes de colesevelam hidrocloruro, disminuyó el efecto de la interacción de los medicamentos. Se debe considerar la administración de olmesartán medoxomilo al menos 4 horas antes de colesevelam hidrocloruro (ver sección 5.2).

Otros medicamentos:
Después del tratamiento con un antiácido (hidróxido de magnesio y aluminio) se observó una leve reducción de la biodisponibilidad de olmesartán. La administración conjunta de warfarina y de digoxina no afectó a la farmacocinética de olmesartán.

Efectos de olmesartán o sobre otros medicamentos:

Litio:
Se ha descrito aumento reversible de la concentración sérica de litio y casos de toxicidad durante la administración concomitante de litio con inhibidores de la enzima conversora de angiotensina y antagonistas de la angiotensina II. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de olmesartán medoxomilo y litio (ver sección 4.4). Si fuera necesario el uso de esta combinación, se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de los niveles séricos de litio.

Otros medicamentos:
Los medicamentos investigados en estudios clínicos específicos en voluntarios sanos incluyen warfarina, digoxina, un antiácido (hidróxido de aluminio y magnesio), hidroclorotiazida y pravastatina. No se observaron interacciones clínicamente relevantes y, en particular, olmesartán medoxomilo no tuvo efecto significativo en la farmacocinética y farmacodinamia de warfarina ni en la farmacocinética de digoxina.

Olmesartán no tuvo efectos inhibitorios clínicamente relevantes en las enzimas humanas del citocromo P450 in vitro: 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4, y tuvo un mínimo o ningún efecto inductor sobre la actividad del citocromo P450 de rata. Por lo tanto, no se realizaron estudios de interacción in vivo con inhibidores e inductores del enzima citocromo P450 y no se esperan interacciones clínicamente relevantes entre olmesartán y medicamentos metabolizados por las enzimas del citocromo P450 anteriores.

Población pediátrica
Los estudios de interacción sólo se han realizado en adultos.
No se conoce si las interacciones en niños son similares a las de los adultos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de antagonistas de la angiotensina II durante el primer trimestre del embarazo (ver sección 4.4). El uso de antagonistas de la angiotensina II está contraindicado durante el segundo y tercer trimestre del embarazo (ver secciones 4.3 y 4.4).

Los datos epidemiológicos, respecto al riesgo de teratogenicidad tras la exposición a los inhibidores de ECA durante el primer trimestre de embarazo, no han sido concluyentes; no obstante, no se puede excluir un pequeño incremento del riesgo. *Mientras no haya datos epidemiológicos controlados sobre el riesgo con antagonistas de la angiotensina II, pueden existir riesgos similares para esta clase de medicamentos.*
Las pacientes que estén planificando un embarazo deben cambiar a tratamientos antihipertensivos alternativos, que tengan un perfil de seguridad establecido para usar durante el embarazo, salvo que se considere esencial continuar con la terapia con bloqueantes de los receptores de angiotensina. Cuando se diagnostique un embarazo, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con antagonistas de la angiotensina II, y si es apropiado, se debe iniciar otra alternativa terapéutica.
Es conocido que la exposición a la terapia con antagonistas de la angiotensina II durante el segundo y tercer trimestre del embarazo induce toxicidad fetal en el ser humano (descenso de la función renal, oligohidramnios, retraso en la osificación del cráneo) y toxicidad neonatal (insuficiencia renal, hipotensión, hiperpotasemia). (Ver también 5.3 “Datos preclínicos sobre seguridad”).
Si se ha producido exposición a antagonistas de la angiotensina II desde el segundo trimestre de embarazo, se recomienda un control ecográfico de la función renal y del cráneo. Los niños cuyas madres han tomado antagonistas de la angiotensina II deben ser cuidadosamente observados por si se presenta hipotensión (ver también secciones 4.3 y 4.4).

Lactancia

Olmesartán se excreta en la leche de ratas lactantes, pero se desconoce si olmesartán se excreta en la leche materna. No se recomienda Olmesartán durante la lactancia, debido a que no se dispone de información relativa al uso de Olmesartán durante la misma, siendo preferibles tratamientos alternativos con perfiles de seguridad mejor establecidos durante la lactancia, especialmente en la lactancia de los recién nacidos o de niños prematuros.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Olmesartán sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Los pacientes tratados con antihipertensivos pueden experimentar ocasionalmente mareos o fatiga, lo que puede alterar la capacidad de reacción.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad:
Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento con Olmesartán son cefalea (7,7%), síntomas de tipo gripal (4,0%) y mareo (3,7%).

En ensayos de monoterapia controlados con placebo, la única reacción adversa que estaba relacionada inequívocamente con el tratamiento fue el mareo (con una incidencia del 2,5% en olmesartán medoxomilo y del 0,9% en placebo).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La incidencia fue también algo superior en olmesartán medoxomilo en comparación con placebo para la hipertrigliceridemia (2,0% frente a 1,1%) y para la creatinfosfoquinasa en sangre elevada (1,3% frente a 0,7%).

Lista tabulada de reacciones adversas:

Las reacciones adversas de Olmesartán de los ensayos clínicos, de los estudios de seguridad tras la autorización y las notificadas de forma espontánea se resumen en la tabla de abajo.

Se ha utilizado la siguiente terminología para clasificar la aparición de reacciones adversas: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000).

MedDRA Clasificación por órganos y sistemas	**Reacciones adversas**	**Frecuencia**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones anafilácticas	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipertrigliceridemia	Frecuente
	Hiperuricemia	Frecuente
	Hiperpotasemia	Rara
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Frecuente
	Cefalea	Frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuente
Trastornos cardiacos	Angina de pecho	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión	Rara
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Bronquitis	Frecuente
	Faringitis	Frecuente
	Tos	Frecuente
	Rinitis	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Gastroenteritis	Frecuente
	Diarrea	Frecuente
	Dolor abdominal	Frecuente
	Náuseas	Frecuente
	Dispepsia	Frecuente
	Vómitos	Poco frecuente
	Enteropatía tipo esprúe (ver sección 4.4)	Muy rara
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis autoinmune*	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema	Poco frecuente
	Dermatitis alérgica	Poco frecuente
	Urticaria	Poco frecuente
	Erupción	Poco frecuente
	Prurito	Poco frecuente
	Angioedema	Rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artritis	
	Dolor de espalda	Frecuente
	Dolor del esqueleto	Frecuente
	Mialgia	Poco frecuente
	Espasmo muscular	Rara
Trastornos renales y urinarios	Hematuria	Frecuente
	Infección del tracto urinario	Frecuente
	Insuficiencia renal	Rara

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	aguda	
	Fallo renal	Rara
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor	Frecuente
	Dolor torácico	Frecuente
	Edema periférico	Frecuente
	Síntomas de tipo gripal	Frecuente
	Fatiga	Frecuente
	Edema de cara	Poco frecuente
	Astenia	Poco frecuente
	Malestar general	Poco frecuente
	Letargia	Rara
Exploraciones complementarias	Enzimas hepáticas elevadas	Frecuente
	Urea elevada en sangre	Frecuente
	Creatinfosfoquinasa en sangre elevada	Frecuente
	Creatinina elevada en sangre	Rara

* Se han notificado casos de hepatitis autoinmune con una latencia de pocos meses a años después de la comercialización, que fueron reversibles tras la retirada del olmesartán.

Se han notificado casos aislados de rabdomiolisis en pacientes que están tomando bloqueantes de los receptores de la angiotensina II.

Información adicional en poblaciones especiales

Población pediátrica:

Se monitorizó la seguridad de olmasartán medoxomilo en 361 niños y adolescentes, de edades comprendidas entre 1-17 años durante 2 ensayos clínicos. Si bien la naturaleza y gravedad de las reacciones adveras son similares a las de los adultos, la frecuencia de las siguientes reacciones adversas es mayor en niños:

- La epistaxis es una reacción adversa frecuente en niños (es decir $\geq$ 1/100 a $\leq$ 1/10) que no ha sido notificada en adultos.
- Durante las 3 semanas de estudio doble ciego, la incidencia de mareos y dolor de cabeza asociados con el tratamiento casi se duplicó en niños de 6-17 años de edad en el grupo de dosis alta de olmesartán medoxomilo

El perfil de seguridad global de olmesartán medoxomilo en pacientes pediátricos no difiere significativamente del perfil de seguridad en adultos.

Personas de edad avanzada (65 años o mayores):

En pacientes de edad avanzada, la frecuencia de casos de hipotensión se incrementa ligeramente de rara a poco frecuente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es

4.9. Sobredosis

Sólo se dispone de información limitada con respecto a la sobredosificación en seres humanos. El efecto más probable de la sobredosificación es la hipotensión. En caso de sobredosis, se debe someter al paciente a una cuidadosa monitorización, instaurándose un tratamiento sintomático y de soporte.
No hay información disponible sobre la dializabilidad de olmesartán.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas de la angiotensina II, código ATC: C09C A 08.

Mecanismo de acción / Efectos farmacodinámicos
Olmesartán medoxomilo es un potente antagonista selectivo de los receptores de la angiotensina II (tipo AT_1) activo por vía oral. Es esperable el bloqueo de todas las acciones de la angiotensina II mediadas por los receptores AT_1 independientemente del origen o la ruta de síntesis de la angiotensina II. El antagonismo selectivo de los receptores de la angiotensina II (AT_1) produce aumento de los niveles plasmáticos de renina y de las concentraciones de angiotensina I y II, así como disminución de las concentraciones plasmáticas de aldosterona.
La angiotensina II es la principal hormona vasoactiva del sistema renina-angiotensina-aldosterona y juega un papel fundamental en la fisiopatología de la hipertensión vía receptores de tipo 1 (AT_1).

Eficacia clínica y seguridad

En hipertensión, olmesartán medoxomilo produce una disminución dosis-dependiente y de larga duración de la presión arterial. No hay indicios de hipotensión tras la primera dosis, ni de taquifilaxia durante el tratamiento prolongado, ni de efecto hipertensivo de rebote tras la interrupción del tratamiento.

La administración una vez al día de olmesartán medoxomilo proporciona una disminución eficaz y gradual de la presión arterial durante el intervalo de dosis de 24 horas. La administración una vez al día produjo una disminución de la presión arterial similar a la de la administración dos veces al día con la misma dosis total diaria.

Con el tratamiento continuado, las reducciones máximas de la presión arterial se alcanzan a las 8 semanas del inicio del tratamiento, si bien el efecto reductor de la presión arterial ya es evidente después de 2 semanas de tratamiento. En caso de utilización junto con hidroclorotiazida, la disminución de la presión arterial es aditiva y la administración conjunta es bien tolerada.

El efecto de olmesartán sobre la mortalidad y morbilidad no es todavía conocido.

El estudio “Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention” (ROADMAP) realizado en 4.447 pacientes con diabetes tipo 2, normoalbuminuria y al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, investigó si el tratamiento con olmesartán podría retrasar la aparición de microalbuminuria. Durante un seguimiento de una duración media de 3,2 años, los pacientes recibieron olmesartán o placebo junto con otros agentes antihipertensivos, exceptuando los inhibidores de la ECA o antagonistas del receptor de la angiotensina II.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El estudio demostró, para la variable principal, una reducción significativa del riesgo en el tiempo de aparición de microalbuminuria a favor de olmesartán. Después del ajuste por diferencia de la presión arterial esta reducción del riesgo ya no era estadísticamente significativa. El 8,2% (178 de 2.160) de los pacientes en el grupo olmesartán y el 9,8% (210 de 2.139) en el grupo placebo desarrollaron microalbuminuria.

Para las variables secundarias, se produjeron acontecimientos cardiovasculares en 96 pacientes (4,3%) con olmesartán y en 94 pacientes (4,2%) con placebo. La incidencia de mortalidad cardiovascular fue mayor en el tratamiento con olmesartán comparado con placebo (15 pacientes (0,7%) frente a 3 pacientes (0,1%)), a pesar de las tasas similares de ictus no letal (14 pacientes (0,6%) frente a 8 pacientes (0,4%)), infarto de miocardio no letal (17 pacientes (0,8%) frente a 26 pacientes (1,2%)) y mortalidad no cardiovascular (11 pacientes (0,5%) frente a 12 pacientes (0,5%)). La mortalidad global con olmesartán fue mayor numéricamente (26 pacientes (1,2%) frente a 15 pacientes (0,7%)), debida principalmente a un mayor número de acontecimientos cardiovasculares letales.

El estudio "Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial" (ORIENT) investigó los efectos de olmesartán sobre los resultados renales y cardiovasculares en 577 pacientes aleatorizados japoneses y chinos con diabetes tipo 2 y nefropatía manifiesta. Durante un seguimiento medio de 3,1 años, los pacientes recibieron olmesartán o placebo, junto con otros agentes antihipertensivos, incluyendo inhibidores de la ECAs.

La variable principal compuesta (tiempo hasta aparición del primer evento de duplicación de los niveles de creatinina sérica, enfermedad renal terminal y muerte por cualquier causa) se produjo en 116 pacientes en el grupo de olmesartán (41,1%) y 129 pacientes en el grupo placebo (45,4%) (HR: 0,97 (95% CI: 0,75 a 1,24); p=0,791). La variable cardiovascular secundaria compuesta se presentó en 40 pacientes tratados con olmesartán (14,2%) y 53 pacientes tratados con placebo (18,7%). Esta variable cardiovascular secundaria compuesta incluyó muerte cardiovascular en 10 (3,5%) pacientes que recibieron olmesartán frente a 3 (1,1%) que recibieron placebo, la mortalidad global en 19 (6,7%) frente a 20 (7,0%), el accidente cerebrovascular no letal en 8 (2,8%) frente a 11 (3,9%) y el infarto de miocardio no letal en 3 (1,1%) frente a 7 (2,5%), respectivamente.

Población pediátrica

Los efectos antihipertensivos de olmesartán medoxomilo en la población pediátrica se evaluaron en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo en 302 pacientes hipertensos de 6 a 17 años. La población del estudio consistió en una cohorte completa de 112 pacientes de raza negra y una cohorte racial mixta de 190 pacientes, incluyendo 38 de raza negra. La etiología de la hipertensión fue predominantemente la hipertensión esencial (el 87% de la cohorte de raza negra y el 67% de la cohorte de raza mixta). Los pacientes que pesaban de 20 a <35 kg fueron asignados aleatoriamente a 2,5 mg (dosis baja) o 20 mg (dosis alta) de olmesartán medoxomilo una vez al día y los pacientes que pesaban ≥35 kg fueron asignados aleatoriamente a 5 mg (dosis baja) o 40 mg (dosis alta) de olmesartán medoxomilo una vez al día. Olmesartán medoxomilo redujo significativamente la presión arterial sistólica y diastólica en una forma dependiente de la dosis ajustada al peso. Olmesartán medoxomilo en ambas dosis, bajas y altas, redujo significativamente la presión arterial sistólica en 6,6 y 11,9 mmHg desde la medida de referencia, respectivamente. Este efecto fue también observado durante las 2 semanas de la fase de retirada aleatorizada, por lo que ambas presiones arteriales sistólica y diastólica demostraron una recuperación estadísticamente significativa en el grupo placebo comparado con el grupo de olmesartán. El tratamiento fue eficaz tanto en los pacientes pediátricos con hipertensión primaria como secundaria. Como se observa en las poblaciones adultas, las reducciones de la presión arterial fueron menores en los pacientes de raza negra.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En el mismo estudio, 59 pacientes de edades comprendidas entre 1 y 5 años que pesaban ≥ 5 kg recibieron 0,3 mg/kg de olmesartán medoxomilo una vez al día durante tres semanas en una fase abierta y luego fueron aleatorizados para recibir olmesartán medoxomilo o placebo en una fase de doble ciego. Al final de la segunda semana de retirada, la presión sistólica/diastólica arterial media en el valle era 3/3 mmHg menor en el grupo aleatorizado a olmesartán medoxomilo; esta diferencia en la presión arterial no fue estadísticamente significativa (CI 95% -2 a 7/ -1 a 7).

Otra información:
Dos grandes estudios aleatorizados y controlados ((ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) y VA NEPHRON-D (The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes)) han estudiado el uso de la combinación de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina con un antagonista de los receptores de angiotensina II.

ONTARGET fue un estudio realizado en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular o diabetes mellitus tipo 2, acompañada con evidencia de daño en los órganos diana. VA NEPHRON-D fue un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y nefropatía diabética.

Estos estudios no mostraron ningún beneficio significativo sobre la mortalidad y los resultados renales y/o cardiovasculares, en cuanto se observó un aumento del riesgo de hiperpotasemia, daño renal agudo y/o hipotensión, comparado con la monoterapia. Dada la similitud de sus propiedades farmacológicas, estos resultados también resultan apropiados para otros inhibidores de la ECA y antagonistas de los receptores de angiotensina II.

En consecuencia, no se deben utilizar de forma concomitante los inhibidores de la ECA y los antagonistas de los receptores de angiotensina II en pacientes con nefropatía diabética.

ALTITUDE (Aliskirén Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) fue un estudio diseñado para evaluar el beneficio de añadir aliskirén a una terapia estándar con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina o un antagonista de los receptores de angiotensina II en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular, o ambas. El estudio se dio por finalizado prematuramente a raíz de un aumento en el riesgo de resultados adversos. La muerte por causas cardiovasculares e ictus fueron ambos numéricamente más frecuentes en el grupo de aliskirén que en el grupo de placebo, y se notificaron acontecimientos adversos y acontecimientos adversos graves de interés (hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal) con más frecuencia en el grupo de aliskirén que en el de placebo.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución
Olmesartán medoxomilo es un profármaco que se convierte rápidamente en el metabolito farmacológicamente activo, olmesartán, por acción de esterasas en la mucosa intestinal y en la sangre portal durante la absorción por el tracto gastrointestinal.

No se ha detectado olmesartán medoxomilo sin metabolizar ni ninguna fracción molecular de medoxomilo de cadena lateral sin metabolizar en plasma o en heces. La biodisponibilidad absoluta media de los comprimidos de olmesartán fue del 25,6%.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El promedio de la concentración plasmática máxima (Cmax) de olmesartán se alcanza aproximadamente a las 2 horas tras la administración oral de olmesartán medoxomilo, las concentraciones plasmáticas de olmesartán aumentan de forma lineal al aumentar las dosis orales únicas hasta aproximadamente 80 mg.

Los alimentos tienen un efecto mínimo sobre la biodisponibilidad de olmesartán, por lo que olmesartán medoxomilo se puede administrar con o sin alimentos.

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de olmesartán en función del sexo.

Olmesartán presenta un grado de unión a proteínas plasmáticas elevado (99,7%). Sin embargo, hay escasas posibilidades de que se produzcan interacciones clínicamente relevantes por desplazamiento de la fijación a proteínas entre olmesartán y otros fármacos administrados conjuntamente que presentan una elevada fijación a proteínas (lo cual se confirma por la ausencia de interacción clínicamente significativa entre olmesartán medoxomilo y warfarina). El grado de unión de olmesartán a las células sanguíneas es insignificante. El volumen medio de distribución tras la administración intravenosa es bajo (16 – 29 L).

Biotransformación y eliminación

El aclaramiento plasmático total fue 1,3 L/h (CV, 19%) y fue relativamente bajo comparado con el flujo sanguíneo hepático (aproximadamente 90 L/h). Tras una dosis oral única de olmesartán medoxomilo marcado con ^{14}C, se excretó en orina un 10 - 16% de la radioactividad administrada (en su mayor parte a las 24 horas de la administración de la dosis) y el resto de la radioactividad recuperada se excretó en las heces. A partir de la disponibilidad sistémica del 25,6%, se puede calcular que la cantidad absorbida de olmesartán se depura tanto por excreción renal (aproximadamente el 40%) como por excreción hepatobiliar (aproximadamente el 60%). Toda la radioactividad recuperada se identificó como olmesartán. No se detectó ningún otro metabolito significativo. La recirculación enterohepática de olmesartán es mínima. Puesto que una gran proporción de olmesartán se excreta por vía biliar, el uso en pacientes con obstrucción biliar está contraindicado (ver sección 4.3).

La semivida de eliminación terminal de olmesartán estuvo comprendida entre 10 y 15 horas tras la administración oral de dosis múltiples. El estado estacionario se alcanzó tras las primeras dosis y no se observó acumulación tras 14 días de administración repetida. El aclaramiento renal fue aproximadamente de 0,5 – 0,7 L/h y fue independiente de la dosis.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Población Pediátrica:

La farmacocinética de olmesartán se estudió en pacientes pediátricos hipertensos de 1 a 16 años. El aclaramiento de olmesartán medoxomilo en pacientes pediátricos fue similar al de los pacientes adultos cuando se ajustó por el peso corporal.

No se dispone de información farmacocinética en sujetos pediátricos con insuficiencia renal.

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores):

En pacientes hipertensos, el AUC en el estado estacionario aumentó aproximadamente un 35% en pacientes de edad avanzada (65 – 75 años) y aproximadamente un 44% en pacientes de edad muy avanzada (≥75 años) en comparación con el grupo de menor edad. Esta diferencia puede estar en parte relacionada con una disminución de la función renal en este grupo de pacientes.

Alteración renal:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En pacientes con insuficiencia renal, el AUC en el estado estacionario aumentó un 62%, 82% y 179% en los pacientes con alteración renal leve, moderada y severa, respectivamente, en comparación con sujetos sanos (ver secciones 4.2, 4.4).

Insuficiencia hepática:
Tras la administración oral única, los valores del AUC de olmesartán en pacientes con deterioro hepático leve y moderado fueron un 6% y un 65% superiores, respectivamente, a los valores en los controles sanos. La fracción libre de olmesartán a las 2 horas de la administración de la dosis en sujetos sanos, en pacientes con insuficiencia hepática leve y en pacientes con insuficiencia hepática moderada fue 0,26%, 0,34% y 0,41%, respectivamente. Tras la administración de dosis repetidas en pacientes con deterioro hepático moderado, el valor medio del AUC de olmesartán fue de nuevo un 65% superior al de los controles sanos. Los valores medios de la Cmax de olmesartán fueron similares en pacientes con deterioro hepático y en voluntarios sanos. Olmesartán medoxomilo no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática severa (ver secciones 4.2, 4.4).

Interacciones con medicamentos

Colesevelam, agente secuestrador de ácidos biliares:
La administración concomitante de 40 mg de olmesartán medoxomilo y 3.750 mg de colesevelam hidrocloruro en sujetos sanos, dio lugar a una reducción del 28% en la Cmax y del 39% en la AUC de olmesartán. Cuando se administró olmesartán 4 horas antes de colesevelam hidrocloruro se observaron menores efectos, una reducción del 4% y 15% en la Cmax y el AUC, respectivamente. La vida media de eliminación de olmesartán se redujo en un 50 - 52%, independientemente de si se administró concomitantemente o 4 horas antes de colesevelam hidrocloruro (ver sección 4.5).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En los estudios de toxicidad crónica realizados en ratas y perros, olmesartán medoxomilo demostró tener efectos similares a los de otros antagonistas de receptores AT_1 e inhibidores de la ECA: aumento de la urea en sangre (BUN) y de la creatinina (por cambios funcionales en los riñones debidos al bloqueo de los receptores AT_1); disminución del peso del corazón; reducción de los parámetros eritrocitarios (eritrocitos, hemoglobina, hematocrito); indicios histológicos de daño renal (lesiones regenerativas del epitelio renal, engrosamiento de la membrana basal, dilatación de los túbulos). Estas reacciones adversas provocadas por la acción farmacológica de olmesartán medoxomilo se han producido asimismo en los ensayos preclínicos de otros antagonistas de receptores AT_1 e inhibidores de la ECA y pueden reducirse mediante la administración oral simultánea de cloruro sódico.
En ambas especies, se observó un aumento de la actividad de la renina plasmática y de la hipertrofia/hiperplasia de las células yuxtaglomerulares del riñón. Estos cambios, que son un efecto típico de clase de los inhibidores de la ECA y de otros antagonistas de receptores AT_1, no parecen tener relevancia clínica.
Como sucede con otros antagonistas de los receptores AT_1, se ha encontrado que olmesartán medoxomilo incrementa la incidencia de rupturas de cromosomas en cultivos celulares in vitro. No se observaron efectos relevantes en varios estudios in vivo empleando olmesartán medoxomilo a dosis orales muy elevadas de hasta 2.000 mg/kg. Los datos globales de un ensayo exhaustivo de genotoxicidad sugieren que es muy improbable que olmesartán produzca efectos genotóxicos en las condiciones de uso clínico.
Olmesartán medoxomilo no fue carcinogénico ni en ratas, tras un estudio de 2 años, ni en ratones, al evaluarlo en dos estudios de carcinogenicidad de 6 meses, empleando modelos transgénicos.
En los estudios de reproducción en ratas, olmesartán medoxomilo no influyó en la fertilidad y tampoco se observaron indicios de efectos teratogénicos. Al igual que otros antagonistas de la angiotensina II, la

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

supervivencia de las crías disminuyó tras la exposición a olmesartán medoxomilo y se observó una dilatación pélvica renal tras la exposición de las madres al final del embarazo y durante la lactancia. Como ocurre a su vez con otros antihipertensivos, olmesartán medoxomilo ha demostrado ser más tóxico en hembras gestantes de conejo que en ratas gestantes, aunque no hay indicios de efectos fetotóxicos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina
Carboximetilalmidón sódico de patata (tipo B)
Hidroxipropilcelulosa
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

Recubrimiento del comprimido

Instacoat universal Blanco (A05G10022)
[HPMC 2910 / Hipromelosa 6cPs
Hidroxipropilcelulosa
Talco
Dióxido de titanio]

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

4 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase blíster que incluye por lámina moldeable en frío compuesta de 25µ OPA / 45µ lámina Aluminio / 60µ PVC como material moldeable y 30µ lámina Aluminio plana/ 6-8 gsm HSL como material de cubierta.
Envases de 14, 28, 30, 56, 90, 98 y 280 comprimidos
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

OPKO HEALTH SPAIN, S.L.U.
Pl. Europa 13-15, 08908

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

L'Hospitalet de Llobregat, (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

81679

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Febrero 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/)

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios